

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-514224

(P2001-514224A)

(43) 公表日 平成13年9月11日 (2001.9.11)

(51) IntCl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テマコード\* (参考)

A 6 1 K 31/455

A 6 1 K 31/455

4 C 0 8 6

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/06

9/10

1 0 1

9/10

1 0 1

9/12

9/12

// (A 6 1 K 31/455

(A 6 1 K 31/455

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 61 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-508366(P2000-508366)

(86) (22) 出願日 平成10年8月10日(1998.8.10)

(85) 翻訳文提出日 平成12年1月25日(2000.1.25)

(86) 国際出願番号 P C T / I B 9 8 / 0 1 2 2 0

(87) 国際公開番号 W O 9 9 / 1 1 2 6 3

(87) 国際公開日 平成11年3月11日(1999.3.11)

(31) 優先権主張番号 6 0 / 0 5 7 , 5 5 5

(32) 優先日 平成9年8月29日(1997.8.29)

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 ファイザー・プロダクツ・インク

アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市

イースタン・ポイント・ロード

(72) 発明者 プーシュ, ヤン

アメリカ合衆国コネチカット州06830, グ

レニッチ, スプリング・ストリート 48,

ユニット 6

(72) 発明者 スコット, ロバート・アンドリュー・ドナ

ルド

アメリカ合衆国コネチカット州06878, リ

バーサイド, リバーサイド・アベニュー

302

(74) 代理人 弁理士 社本 一夫 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アムロジピンとスタチン化合物を含む併用療法

(57) 【要約】

本発明はアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩とスタチン又は医薬的に許容可能なその塩の複合医薬、前記複合医薬を含むキット、並びに狭心症、アテローム硬化症、高血圧と高脂血症の合併症に罹患している被験者及び心臓の危機症状を示す被験者（ヒトを含む）を治療するための前記複合医薬の使用方法に関する。本発明は更に、狭心症、アテローム硬化症、高血圧と高脂血症の合併症に罹患している被験者及び心臓の危機症状を示す被験者（ヒトを含む）を治療するのに有用なアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩とスタチン又は医薬的に許容可能なその塩の相加及び相乗併用に関する。

**【特許請求の範囲】**

**【請求項1】** a. 所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、

b. 所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、

c. 医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含む医薬組成物（但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする）。

**【請求項2】** 前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項3】** 前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、メバスタチン、ロバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩である請求項2に記載の医薬組成物。

**【請求項4】** アムロジピンベシラートを含む請求項3に記載の医薬組成物。

**【請求項5】** 高血圧と高脂血症を併発している哺乳動物で抗高血圧効果と抗高脂血症効果を達成するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物であって、前記効果が前記第1の医薬組成物と第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される抗高血圧効果と抗高脂血症効果の和よりも大きく、前記第2の医薬組成物が所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物が所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする前記組成物。

**【請求項6】** 前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダ

ルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である請求項5に記載の組成物。

【請求項7】 前記第2の医薬組成物がアムロジピンベシラートを含む請求項6に記載の組成物。

【請求項8】 高血圧と高脂血症を併発している哺乳動物で抗高血圧効果と抗高脂血症効果を達成するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物であって、前記効果が前記第1の医薬組成物と第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される抗高血圧効果と抗高脂血症効果の和よりも大きく、前記第2の医薬組成物が所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリア又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物が所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリア又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする前記組成物。

【請求項9】 前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である請求項8に記載の組成物。

【請求項10】 アムロジピンベシラートを含む請求項9に記載の組成物。

【請求項11】 高血圧と高脂血症を併発している哺乳動物で抗高血圧効果と抗高脂血症効果を達成するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物であって、前記効果が前記第1の医薬組成物又は第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される抗高血圧効果と抗高脂血症効果よりも大きく、前記第2の医薬組成物が所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的

に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物が所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする前記組成物。

【請求項12】 アムロジピンベンシラートを含む請求項11に記載の組成物。

【請求項13】 高血圧と高脂血症を併発している哺乳動物で抗高血圧効果と抗高脂血症効果を達成するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物であって、前記効果が前記第1の医薬組成物又は第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される抗高血圧効果と抗高脂血症効果よりも大きく、前記第2の医薬組成物が所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物が所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする前記組成物。

【請求項14】 前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である請求項13に記載の組成物。

【請求項15】 狭心症に罹患した哺乳動物で抗狭心症効果を達成するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物であって、前記効果が前記第1の医薬組成物と第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される抗狭心症効果の和よりも大きく、前記第2の医薬組成物が所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物が所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアト

ーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする前記組成物。

【請求項16】 前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である請求項15に記載の組成物。

【請求項17】 アムロジピンベシラートを含む請求項16に記載の組成物。

【請求項18】 狭心症に罹患した哺乳動物で抗狭心症効果を達成するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物であって、前記効果が前記第1の医薬組成物と第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される抗狭心症効果の和よりも大きく、前記第2の医薬組成物が所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物が所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする前記組成物。

【請求項19】 前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である請求項18に記載の組成物。

【請求項20】 前記第2の医薬組成物がアムロジピンベシラートを含む請求項19に記載の組成物。

【請求項21】 狭心症に罹患した哺乳動物で抗狭心症効果を達成するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物であって、前記効果が前記第1

の医薬組成物又は第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される抗狭心症効果よりも大きく、前記第2の医薬組成物が所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物が所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする前記組成物。

【請求項22】 アムロジピンベシラートを含む請求項21に記載の組成物。

【請求項23】 狭心症に罹患した哺乳動物で抗狭心症効果を達成するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物であって、前記効果が前記第1の医薬組成物又は第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される抗狭心症効果よりも大きく、前記第2の医薬組成物が所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物が所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする前記組成物。

【請求項24】 前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である請求項23に記載の組成物。

【請求項25】 哺乳動物で抗アテローム硬化症効果を達成するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物であって、前記効果が前記第1の医薬組成物と第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される抗アテローム硬化症効果の和よりも大きく、前記第2の医薬組成物が所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物が所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なそ

の塩と、医薬的に許容可能なキャリア又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする前記組成物。

【請求項26】 前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である請求項25に記載の組成物。

【請求項27】 前記第2の医薬組成物がアムロジピンベシラートを含む請求項26に記載の組成物。

【請求項28】 前記抗アテローム硬化症効果がアテローム斑の進行を遅らせることにより発現される請求項27に記載の組成物。

【請求項29】 前記アテローム斑の進行を冠動脈で遅らせる請求項28に記載の組成物。

【請求項30】 前記アテローム斑の進行を頸動脈で遅らせる請求項28に記載の組成物。

【請求項31】 前記アテローム斑の進行を末梢動脈系で遅らせる請求項28に記載の組成物。

【請求項32】 前記抗アテローム硬化症効果がアテローム斑の退行により発現される請求項27に記載の組成物。

【請求項33】 前記アテローム斑の退行が冠動脈で生じる請求項32に記載の組成物。

【請求項34】 前記アテローム斑の退行が頸動脈で生じる請求項32に記載の組成物。

【請求項35】 前記アテローム斑の退行が末梢動脈系で生じる請求項32に記載の組成物。

【請求項36】 哺乳動物で抗アテローム硬化症効果を達成するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物であって、前記効果が前記第1の医薬

組成物と第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される抗アテローム硬化症効果の和よりも大きく、前記第2の医薬組成物が所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物が所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする前記組成物。

【請求項37】 前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である請求項36に記載の組成物。

【請求項38】 アムロジピンベシラートを含む請求項37に記載の組成物。

【請求項39】 前記抗アテローム硬化症効果がアテローム斑の進行を遅らせることにより発現される請求項38に記載の組成物。

【請求項40】 前記アテローム斑の進行を冠動脈で遅らせる請求項39に記載の組成物。

【請求項41】 前記アテローム斑の進行を頸動脈で遅らせる請求項39に記載の組成物。

【請求項42】 前記アテローム斑の進行を末梢動脈系で遅らせる請求項39に記載の組成物。

【請求項43】 前記抗アテローム硬化症効果がアテローム斑の退行により発現される請求項38に記載の組成物。

【請求項44】 前記アテローム斑の退行が冠動脈で生じる請求項43に記載の組成物。

【請求項45】 前記アテローム斑の退行が頸動脈で生じる請求項43に記載の組成物。



【請求項46】 前記アテローム斑の退行が末梢動脈系で生じる請求項43に記載の組成物。

【請求項47】 哺乳動物で抗アテローム硬化症効果を達成するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物であって、前記効果が前記第1の医薬組成物又は第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される抗アテローム硬化症効果よりも大きく、前記第2の医薬組成物が所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物が所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする前記組成物。

【請求項48】 アムロジピンベシラートを含む請求項47に記載の組成物。

【請求項49】 哺乳動物で抗アテローム硬化症効果を達成するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物であって、前記効果が前記第1の医薬組成物又は第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される抗アテローム硬化症効果よりも大きく、前記第2の医薬組成物が所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物が所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする前記組成物。

【請求項50】 前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である請求項49に記載の組成物。

【請求項51】 有害心イベントを生じる危険のある哺乳動物で心臓の危機を管理するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物であって、前記

効果が前記第1の医薬組成物と第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される心臓の危機管理効果の和よりも大きく、前記第2の医薬組成物が所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物が所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする前記組成物。

【請求項52】 前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である請求項51に記載の組成物。

【請求項53】 アムロジピンベシラートを含む請求項52に記載の組成物。

【請求項54】 有害心イベントを生じる危険のある哺乳動物で心臓の危機を管理するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物であって、前記効果が前記第1の医薬組成物と第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される心臓の危機管理効果の和よりも大きく、前記第2の医薬組成物が所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物が所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする前記組成物。

【請求項55】 前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルイン

ドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である請求項54に記載の組成物。

【請求項56】 前記第2の医薬組成物がアムロジピンベシラートを含む請求項55に記載の組成物。

【請求項57】 有害心イベントを生じる危険のある哺乳動物で心臓の危機を管理するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物であって、前記効果が前記第1の医薬組成物又は第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される心臓の危機管理効果よりも大きく、前記第2の医薬組成物が所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物が所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする前記組成物。

【請求項58】 アムロジピンベシラートを含む請求項57に記載の組成物。

【請求項59】 有害心イベントを生じる危険のある哺乳動物で心臓の危機を管理するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物であって、前記効果が前記第1の医薬組成物又は第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される心臓の危機管理効果よりも大きく、前記第2の医薬組成物が所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物が所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする前記組成物。

【請求項60】 前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルイン

ドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である請求項59に記載の組成物。

【請求項61】 哺乳動物で治療効果を達成するためのキットであって、

- a. 第1の単位剤形の所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩及び医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤と、
- b. 第2の単位剤形の所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩及び医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤と、
- c. 前記第1及び第2の剤形を収容するための容器手段を含み、但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする前記キット。

【請求項62】 アムロジピンベシラートを含む請求項61に記載のキット

。

【請求項63】 治療処置を必要とする哺乳動物の治療方法であって、

- a. アムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩である所定量の第1の化合物と、
  - b. スタチン又は医薬的に許容可能なその塩である所定量の第2の化合物を前記哺乳動物に投与することからなり、
- 前記第1の化合物と前記第2の化合物は各々場合により独立して医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤と併用投与してもよく、但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする前記方法。

【請求項64】 前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である請求項63に記載の方法。

【請求項65】 アムロジピンベシラートを含む請求項64に記載の方法。

【請求項66】 前記治療処置が抗高血圧治療と抗高脂血症治療を含む請求項63に記載の方法。

【請求項67】 前記治療処置が抗狭心症治療を含む請求項63に記載の方法。

【請求項68】 前記治療処置が心臓の危機管理を含む請求項63に記載の方法。

【請求項69】 前記治療処置が抗アテローム硬化症治療を含む請求項63に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****技術分野**

本発明はアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩とスタチン又は医薬的に許容可能なその塩の複合医薬、前記複合医薬を含むキット、並びに狭心症、アテローム硬化症、高血圧と高脂血症の合併症に罹患している被験者及び心臓の危機症状を示す被験者（ヒトを含む）を治療するための前記複合医薬の使用方法に関する。本発明は更に、狭心症、アテローム硬化症、高血圧と高脂血症の合併症に罹患している被験者及び心臓の危機症状又は徴候を示す被験者（ヒトを含む）を治療するのに有用なアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩とスタチン又は医薬的に許容可能なその塩の相加及び相乗併用に関する。

**【0002】****背景技術**

3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A（HMG-CoA）からメバロン酸への変換はコレステロール生合成経路の初期律速段階である。この段階は酵素HMG-CoAレダクターゼにより触媒される。スタチンはHMG-CoAレダクターゼがこの変換を触媒するのを阻害する。従って、スタチンは総合的に強力な脂質低下剤である。スタチンは、参照により本明細書に取り込まれる米国特許第4,444,784号に開示されているシンバスタチン、参照により本明細書に取り込まれる米国特許第4,346,227号に開示されているプラバスタチン、参照により本明細書に取り込まれる米国特許第5,502,199号に開示されているセリバスタチン、参照により本明細書に取り込まれる米国特許第3,983,140号に開示されているメバスタチン、いずれも参照により本明細書に取り込まれる米国特許第4,448,784号及び米国特許第4,450,171号に開示されているベロスタチン、参照により本明細書に取り込まれる米国特許第4,739,073号に開示されているフルバスタチン、参照により本明細書に取り込まれる米国特許第4,804,770号に開示されているコンパクチン、参照により本明細書に取り込まれる米国特許第4,231,938号に開示されているロバスタチン、ヨーロッパ特許出願公開第738510A2号

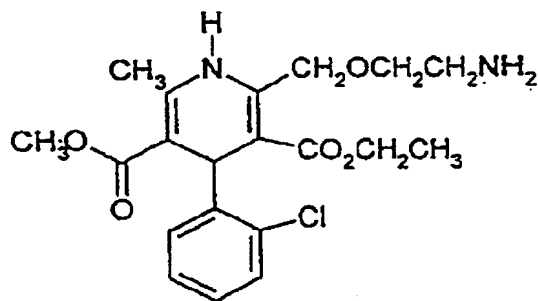
に開示されているダルバスタチン、ヨーロッパ特許出願公開第363934A1号に開示されているフルインドスタチン、参照により本明細書に取り込まれる米国特許第4,681,893号に開示されているアトーバスタチン、参照により本明細書に取り込まれる米国特許第5,273,995号に開示されているアトーバスタチンカルシウム、並びに参照により本明細書に取り込まれる米国特許第4,450,171号に開示されているジヒドロコンパクチン等の化合物を含む。

### 【0003】

アムロジピンと関連ジヒドロピリジン化合物は参照により本明細書に取り込まれる米国特許第4,572,909号に強力な抗虚血剤及び抗高血圧剤として開示されている。参照により本明細書に取り込まれる米国特許第4,879,303号はアムロジピンベンゼンスルホン酸塩（アムロジピンベシラートとも言う）を開示している。アムロジピンとアムロジピンベシラートは強力で持続性のカルシウムチャンネル遮断薬である。従って、アムロジピン、アムロジピンベシラート及びアムロジピンの他の医薬的に許容可能な酸付加塩は抗高血圧剤及び抗虚血剤として有用である。アムロジピンとその医薬的に許容可能な酸付加塩は米国特許第5,155,120号にも鬱血性心不全に有用であるとして開示されている。アムロジピンベシラートはNorvasc（登録商標）として現在市販されている。アムロジピンは式：

### 【0004】

#### 【化1】



### 【0005】

をもつ。

アテローム硬化症は冠動脈、頸動脈及び末梢動脈を含む動脈の内膜に脂質沈着物が異常に分布することを特徴とする病態である。アテローム硬化性冠動脈性心疾患（以下、「CHD」と呼ぶ）は心血管イベントに起因すると考えられる死亡全体の53%を占める。CHDは米国の総心血管医療費のほぼ2分の1（約500～600億米ドル）を占め、年間総医療費の約6%を占めている。特に喫煙、肥満及び運動不足等の二次危険因子や、食事制限及び薬物療法による脂血異常の治療を改善しようとする試みにも拘わらず、CHDは依然として米国で最大の死亡原因である。

#### 【0006】

高い血中コレステロール及び血中脂質値はアテローム硬化症の発症に関連する症状である。3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素Aレダクターゼ（HMG-CoAレダクターゼ）がヒトの血漿中コレステロール、特に低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）値を下げるのに有効であることは周知である（BrownとGoldstein, New England Journal of Medicine, 1981, 305, No. 9, 515-517）。LDL-C値を下げると冠動脈性心疾患を予防できることは現在立証されている（例えばThe Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Lancet, 1994, 344, 1383-89; 及びShepherd, J. ら, Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia, New England Journal of Medicine, 1995, 333, 1301-07参照）。

#### 【0007】

狭心症は胸部（多くの場合は前胸部から左肩と左腕にかけて）に激しく締めつ



けるような痛みがある。狭心症は心臓の虚血に起因することが多く、通常は冠動脈疾患が原因である。

#### 【0008】

現在、症候性狭心症の治療は国によってかなり異なる。米国では、外科処置又はPTCAにより症候性安定狭心症患者を治療することが多い。PTCA又は狭心症の治療を目的とする他の外科処置を受ける患者は再狭窄等の合併症を生じることが多い。この再狭窄は血管形成術により生じる外傷に対する短期増殖応答として発現する場合と、移植血管と血管形成セグメントでアテローム硬化過程の長期進行として発現する場合がある。

#### 【0009】

狭心症の症候管理は多数の薬物を使用し、 $\beta$ 遮断薬、硝酸薬及びカルシウムチャンネル遮断薬の類の2種以上を併用することが多い。これらの患者の全員ではないとしても大半は脂質低下剤による治療も必要である。米国コレステロール教育プログラム(NCEP)は既存冠動脈疾患をもつ患者を高LDL-Cの攻撃的管理が必要な特殊分類に認定している。

#### 【0010】

アムロジピンは総末梢抵抗又は後負荷を下げ、ダブルプロダクトを下げ、従って、任意特定運動レベルの心筋酸素要求量を下げることにより労作性狭心症患者の心筋虚血を防ぐのに役立つ。血管痙攣性狭心症患者でアムロジピンは狭窄を妨げ、従って、心筋酸素供給量を回復することが立証されている。更に、アムロジピンは冠動脈を拡張することにより心筋酸素供給量を増すことも立証されている。

#### 【0011】

高血圧は高脂血症と共存していることが多く、どちらも最終的に有害心イベントに至る心疾患を生じる主要危険因子であるとみなされる。危険因子のこの合併は潜在的に共通メカニズムに起因する。更に、高脂血症よりも高血圧のほうが患者の管理遵守は一般に良好である。従って、これらの病態を同時に治療する単一療法で患者を治療できるならば有利である。

#### 【0012】

冠動脈性心疾患は被験者の脂質プロファイル、糖尿病の存在及び性別により発病率と重篤度が異なる多因子性疾患である。発病率は高血圧に二次的な喫煙や左心室肥大も影響する。冠動脈性心疾患の危険を有意に減らすためには、全危険因子を考慮することが重要である。例えば、高血圧インターベンション試験は冠動脈性心疾患に起因する心血管死亡率の完全な正規化を実証していない。冠動脈疾患をもつ患者もそうでない患者もコレステロール合成阻害剤で治療すると、心血管罹患率及び死亡率の危険が低下する。

### 【0013】

進行中の有望な成人男女調査であるFramingham心臓調査は、冠動脈性心疾患の発病を予知するために所定の危険因子を使用できることを示している(Wilsonら, Am. J. Cardiol. 1987, 59(14):91G-94G参照)。これらの因子としては年齢、性別、総コレステロール値、高密度リポタンパク質(HDL)値、最大血圧、喫煙、グルコース不耐性及び心臓肥大(心電図、心エコー図で検出される左心室肥大や、胸部X線で検出される心臓肥大)が挙げられる。心血管イベントの条件付き確率の計算を可能にする多変数ロジスティック関数を使用して計算機及びコンピューターを容易にプログラムすることができる。Framingham調査に参加した5209人の男女の実験に基づくこれらの計算によると、不定追跡検査期間にわたる冠動脈疾患の危険が推定される。モデル化発病率は任意に選択した6年間で1%未満から80%以上に及ぶ。しかし、これらの率は一般には10%未満であり、男子では45%、女子では25%を越えることは稀である。

### 【0014】

Kramschら, Journal of Human Hypertension(1995)(補追1), 53-59はアテローム硬化症を治療するためにアムロジピンを含むカルシウムチャンネル遮断薬を使用することを開示している。この文献は更に、アムロジピンと脂質低下剤の併用によりアテローム硬化症を治療できることを示唆している。ヒト試験によると、カルシウムチャンネル遮断薬は初期アテローム硬化性病変の治療に有益な効果をもつことが示されている(例えばLichtlen, P. R. ら, Retardation of an

giographic progression of coronary artery disease by nifedipine, Lancet, 1990, 335, 1109-13; 及び Waters, D. ら, A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis, Circulation, 1990, 82, 1940-53 参照)。米国特許第 4,681,893 号はアトーバスタチンを含む所定のスタチンが脂質低下薬であり、従って、アテローム硬化症の治療に有用であることを開示している。Jukema ら, Circulation, 1995 (補追 1), 1-197 はカルシウムチャンネル遮断薬が脂質低下剤 (例えば HMG-CoA レダクターゼインヒビター)、特にプラバスタチンと相乗作用する根拠があることを開示している。Orekhov ら, Cardiovascular Drugs and Therapy, 1997, 11, 350 はアテローム硬化症の治療におけるアムロジピンとロバスタチンの併用を開示している。

#### 【0015】

##### 発明の開示

本発明は所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物 (以下、「組成物 A」と言う) に関する (但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする)。

#### 【0016】

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である組成物 A の医薬組成物 (以下、「組成物 AA」と言う) に関する。

**【0017】**

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチンの医薬的に許容可能な塩である組成物A Aの医薬組成物（以下、「組成物A B」と言う）に関する。

**【0018】**

本発明はより特定のには、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、メバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩である組成物A Aの医薬組成物（以下、「組成物A B」と言う）に関する。

**【0019】**

本発明は更に特定のにはアムロジピンベシラートを含む組成物A Bの医薬組成物に関する。

本発明は更に、高血圧と高脂血症を併発している哺乳動物で抗高血圧効果と抗高脂血症効果を達成するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物（以下、「組成物B」と言う）に関し、前記効果は前記第1の医薬組成物と第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される抗高血圧効果と抗高脂血症効果の和よりも大きく、前記第2の医薬組成物は所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物は所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする。

**【0020】**

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドス

タチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である組成物Bの組成物（以下「組成物BA」と言う）に関する。

#### 【0021】

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチンの医薬的に許容可能な塩である組成物BAの組成物（以下、「組成物B」と言う）に関する。

#### 【0022】

本発明はより特定のには、前記第2の医薬組成物がアムロジピンベシラートを含む組成物BAの組成物に関する。

本発明は更に、高血圧と高脂血症を併発している哺乳動物で抗高血圧効果と抗高脂血症効果を達成するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物（以下、「C」と言う）に関し、前記効果は前記第1の医薬組成物と第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される抗高血圧効果と抗高脂血症効果の和よりも大きく、前記第2の医薬組成物は所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物は所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする。

#### 【0023】

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン

ン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である組成物Cの組成物（以下、「組成物CA」と言う）に関する。

**【0024】**

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチンの医薬的に許容可能な塩である組成物CAの組成物（以下、「組成物CB」と言う）に関する。

**【0025】**

本発明は更に特定のには、アムロジピンベシラートを含む組成物CAの組成物に関する。

本発明は更に、高血圧と高脂血症を併発している哺乳動物で抗高血圧効果と抗高脂血症効果を達成するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物（以下、「組成物D」と言う）に関し、前記効果は前記第1の医薬組成物又は第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される抗高血圧効果と抗高脂血症効果よりも大きく、前記第2の医薬組成物は所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物は所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする。

**【0026】**

本発明は更に特定のには、アムロジピンベシラートを含む組成物Dの組成物に関する。

本発明は更に、高血圧と高脂血症を併発している哺乳動物で抗高血圧効果と抗高脂血症効果を達成するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物（以下、「組成物E」と言う）に関し、前記効果は前記第1の医薬組成物又は第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される抗高血圧効果と抗高脂血症

効果よりも大きく、前記第2の医薬組成物は所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物は所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする。

#### 【0027】

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である組成物Eの組成物（以下、「組成物E A」と言う）に関する。

#### 【0028】

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチンの医薬的に許容可能な塩である組成物E Aの組成物に関する。

#### 【0029】

本発明は更に、狭心症に罹患した哺乳動物で抗狭心症効果を達成するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物（以下、「組成物F」と言う）に関し、前記効果は前記第1の医薬組成物と第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される抗狭心症効果の和よりも大きく、前記第2の医薬組成物は所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物は所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のもの

とする。

### 【0030】

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である組成物Fの組成物（以下、「組成物F A」と言う）に関する。

### 【0031】

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチンの医薬的に許容可能な塩である組成物F Aの組成物（以下、「組成物F B」と言う）に関する。

### 【0032】

本発明はより特定的には、アムロジピンベシラートを含む組成物F Aの組成物に関する。

本発明は更に、狭心症に罹患した哺乳動物で抗狭心症効果を達成するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物（以下、「組成物G」と言う）に関し、前記効果は前記第1の医薬組成物と第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される抗狭心症効果の和よりも大きく、前記第2の医薬組成物は所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物は所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする。



## 【0033】

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である組成物Gの組成物（以下、「組成物GA」と言う）に関する。

## 【0034】

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチンの医薬的に許容可能な塩である組成物GAの組成物（以下、「組成物GB」と言う）に関する。

## 【0035】

本発明はより特定のには、前記第2の医薬組成物がアムロジピンベシラートを含む組成物GAの組成物に関する。

本発明は更に、狭心症に罹患した哺乳動物で抗狭心症効果を達成するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物（以下、「組成物H」と言う）に関し、前記効果は前記第1の医薬組成物又は第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される抗狭心症効果よりも大きく、前記第2の医薬組成物は所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物は所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする。

## 【0036】

本発明は更に特定のには、アムロジピンベシラートを含む組成物Hの医薬組成物に関する。

本発明は更に、狭心症に罹患した哺乳動物で抗狭心症効果を達成するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物（以下、「組成物J」と言う）に関し、前記効果は前記第1の医薬組成物又は第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される抗狭心症効果よりも大きく、前記第2の医薬組成物は所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物は所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする。

#### 【0037】

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である組成物Jの組成物（以下、「組成物JA」と言う）に関する。

#### 【0038】

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチンの医薬的に許容可能な塩である組成物JAの組成物（以下、「組成物JB」と言う）に関する。

#### 【0039】

本発明は更に、哺乳動物で抗アテローム硬化症効果を達成するために第2の医

薬組成物と併用する第1の医薬組成物（以下、「組成物K」と言う）に関し、前記効果は前記第1の医薬組成物と第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される抗アテローム硬化症効果の和よりも大きく、前記第2の医薬組成物は所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物は所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする。

#### 【0040】

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である組成物Kの組成物（以下、「組成物KA」と言う）に関する。

#### 【0041】

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチンの医薬的に許容可能な塩である組成物KAの組成物（以下、「組成物KB」と言う）に関する。

#### 【0042】

本発明はより特定のには、前記第2の医薬組成物がアムロジピンベシラートを含む組成物KAの組成物（以下、「組成物KB」と言う）に関する。

本発明は更に特定のには、前記抗アテローム硬化症効果がアテローム斑の進行を遅らせることにより発現される組成物KBの組成物（以下、「組成物KC」と

言う)に関する。

【0043】

本発明は更に特定のには、前記アテローム斑の進行を冠動脈で遅らせる組成物K Cの組成物に関する。

本発明は同様に特定のには、前記アテローム斑の進行を頸動脈で遅らせる組成物K Cの組成物に関する。

【0044】

本発明は同様に特定のには、前記アテローム斑の進行を末梢動脈系で遅らせる組成物K Cの組成物に関する。

本発明は同様に特定のには、前記抗アテローム硬化症効果がアテローム斑の退行により発現される組成物K Bの組成物（以下、「組成物K D」と言う）に関する。

【0045】

本発明はより特定のには、前記アテローム斑の退行が冠動脈で生じる組成物K Dの組成物に関する。

本発明は同様により特定のには、前記アテローム斑の退行が頸動脈で生じる組成物K Dの組成物に関する。

【0046】

本発明は同様により特定のには、前記アテローム斑の退行が末梢動脈系で生じる組成物K Dの組成物に関する。

本発明は更に、哺乳動物で抗アテローム硬化症効果を達成するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物（以下、「組成物L」と言う）に関し、前記効果は前記第1の医薬組成物と第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される抗アテローム硬化症効果の和よりも大きく、前記第2の医薬組成物は所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物は所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする。

**【0047】**

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である組成物Lの組成物（以下、「組成物LA」と言う）に関する。

**【0048】**

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチンの医薬的に許容可能な塩である組成物LAの組成物（以下、「組成物LB」と言う）に関する。

**【0049】**

本発明はより特定のには、アムロジピンベシラートを含む組成物LAの組成物（以下、「組成物LB」と言う）に関する。

本発明は更に特定のには、前記抗アテローム硬化症効果がアテローム斑の進行を遅らせることにより発現される組成物LBの組成物（以下、「組成物LC」と言う）に関する。

**【0050】**

本発明は更に特定のには、前記アテローム斑の進行を冠動脈で遅らせる組成物LCの組成物に関する。

本発明は更に特定のには、前記アテローム斑の進行を頸動脈で遅らせる組成物LCの組成物に関する。

**【0051】**

本発明は更に特定のには、前記アテローム斑の進行を末梢動脈系で遅らせる組

成物LCの組成物に関する。

本発明は同様に特定のには、前記抗アテローム硬化症効果がアテローム斑の退行により発現される組成物LBの組成物（以下、「組成物LD」と言う）に関する。

#### 【0052】

本発明は更に特定のには、前記アテローム斑の退行が冠動脈で生じる組成物LDの組成物に関する。

本発明は更に特定のには、前記アテローム斑の退行が頸動脈で生じる組成物LDの組成物に関する。

#### 【0053】

本発明は更に特定のには、前記アテローム斑の退行が末梢動脈系で生じる組成物LDの組成物に関する。

本発明は更に、哺乳動物で抗アテローム硬化症効果を達成するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物（以下、「組成物M」と言う）に関し、前記効果は前記第1の医薬組成物又は第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される抗アテローム硬化症効果よりも大きく、前記第2の医薬組成物は所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物は所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする。

#### 【0054】

本発明は更に特定のには、アムロジピンベシラートを含む組成物Mの組成物に関する。

本発明は更に、哺乳動物で抗アテローム硬化症効果を達成するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物（以下「組成物N」と言う）に関し、前記効果は前記第1の医薬組成物又は第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される抗アテローム硬化症効果よりも大きく、前記第2の医薬組成物は所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能な

キャリア又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物は所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリア又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする。

#### 【0055】

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である組成物Nの組成物（以下、「組成物NA」と言う）に関する。

#### 【0056】

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチンの医薬的に許容可能な塩である組成物NAの組成物に関する。

#### 【0057】

本発明は更に、有害心イベントを生じる危険のある哺乳動物で心臓の危機を管理するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物（以下、「組成物P」と言う）に関し、前記効果は前記第1の医薬組成物と第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される心臓の危機管理効果の和よりも大きく、前記第2の医薬組成物は所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリア又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物は所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリア又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする。

**【0058】**

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である組成物Pの組成物（以下、「組成物PA」と言う）に関する。

**【0059】**

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチンの医薬的に許容可能な塩である組成物PAの組成物（以下、「組成物PB」と言う）に関する。

**【0060】**

本発明はより特定のには、アムロジピンベシラートを含む組成物PAの組成物に関する。

本発明は更に、有害心イベントを生じる危険のある哺乳動物で心臓の危機を管理するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物（以下、「組成物Q」と言う）に関し、前記効果は前記第1の医薬組成物と第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される心臓の危機管理効果の和よりも大きく、前記第2の医薬組成物は所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物は所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする。

**【0061】**



本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である組成物Qの組成物（以下、「組成物QA」と言う）に関する。

#### 【0062】

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチンの医薬的に許容可能な塩である組成物QAの組成物に関する。

#### 【0063】

本発明はより特定のには、前記第2の医薬組成物がアムロジピンベシラートを含む組成物QAの組成物に関する。

本発明は更に、有害心イベントを生じる危険のある哺乳動物で心臓の危機を管理するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物（以下、「組成物R」と言う）に関し、前記効果は前記第1の医薬組成物又は第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される心臓の危機管理効果よりも大きく、前記第2の医薬組成物は所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物は所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする。

#### 【0064】

本発明は更に特定のには、アムロジピンベシラートを含む組成物Rの組成物に関する。

本発明は更に、有害心イベントを生じる危険のある哺乳動物で心臓の危機を管理するために第2の医薬組成物と併用する第1の医薬組成物（以下、「組成物S」と言う）に関し、前記効果は前記第1の医薬組成物又は第2の医薬組成物を別々に投与することにより達成される心臓の危機管理効果よりも大きく、前記第2の医薬組成物は所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、前記第1の医薬組成物は所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含み、但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする。

#### 【0065】

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である組成物Sの組成物（以下、「組成物SA」と言う）に関する。

#### 【0066】

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチンの医薬的に許容可能な塩である組成物SAの組成物に関する。

#### 【0067】

本発明は更に、哺乳動物で治療効果を達成するためのキット（以下、「キットA」と言う）に関し、前記キットは、  
a. 第1の単位剤形の所定量のアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩及び医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤と、

b. 第2の単位剤形の所定量のスタチン又は医薬的に許容可能なその塩及び医薬的に許容可能なキャリア又は希釈剤と、

c. 前記第1及び第2の剤形を収容するための容器手段を含み、但し前記スタチンはアトバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする。

#### 【0068】

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩であるキットAのキット（以下、「キットAA」と言う）に関する。

#### 【0069】

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチンの医薬的に許容可能な塩であるキットAAのキット（以下、「キットAB」と言う）に関する。

#### 【0070】

本発明はより特定のには、アムロジピンベシラートを含むキットAAのキット（以下、「キットAZ」と言う）に関する。

本発明は同様に特定のには、前記治療効果が高血圧と高脂血症の治療であるキットAのキットに関する。

#### 【0071】

本発明は同様に特定のには、前記治療効果が狭心症の治療であるキットAのキットに関する。

本発明は同様に特定のには、前記治療効果が心臓の危機の管理であるキットA

のキットに関する。

**【0072】**

本発明は同様に特定のには、前記治療効果がアテローム硬化症の治療であるキットAのキット（以下、「キットAB」と言う）に関する。

本発明はより特定のには、前記アテローム硬化症の治療がアテローム斑の進行を遅らせることであるキットABのキット（以下、「キットAC」と言う）に関する。

**【0073】**

本発明は更に特定のには、前記アテローム斑の進行を冠動脈で遅らせるキットACのキットに関する。

本発明は同様により特定のには、前記アテローム斑の進行を頸動脈で遅らせるキットACのキットに関する。

**【0074】**

本発明は同様により特定のには、前記アテローム斑の進行を末梢動脈系で遅らせるキットACのキットに関する。

本発明はより特定のには、前記アテローム硬化症の治療がアテローム斑の退行を生じることであるキットABのキット（以下、「キットAD」と言う）に関する。

**【0075】**

本発明は更に特定のには、前記アテローム斑の退行が冠動脈で生じるキットADのキットに関する。

本発明は同様により特定のには、前記アテローム斑の退行が頸動脈で生じるキットADのキットに関する。

**【0076】**

本発明は同様により特定のには、前記アテローム斑の退行が末梢動脈系で生じるキットADのキットに関する。

本発明は更に、前記治療効果が高血圧と高脂血症の治療であるキットAZのキット（以下、「キットAE」と言う）に関する。

**【0077】**

本発明は更に、前記治療効果が狭心症の治療であるキットA Zのキット（以下、「キットA F」と言う）に関する。

本発明は更に、前記治療効果が心臓の危機の治療であるキットA Zのキット（以下、「キットA G」と言う）に関する。

**【0078】**

本発明は更に、前記治療効果がアテローム硬化症の治療であるキットA Zのキット（以下、「キットA H」と言う）に関する。

本発明は特に、前記アテローム硬化症の治療がアテローム斑の進行を遅らせることであるキットA Hのキット（以下、「キットA J」と言う）に関する。

**【0079】**

本発明は同様により特定のには、前記アテローム斑の進行を冠動脈で遅らせるキットA Jのキットに関する。

本発明は同様により特定のには、前記アテローム斑の進行を頸動脈で遅らせるキットA Jのキットに関する。

**【0080】**

本発明は同様により特定のには、前記アテローム斑の進行を末梢動脈系で遅らせるキットA Jのキットに関する。

本発明はより特定のには、前記アテローム硬化症の治療がアテローム斑の退行を生じることであるキットA Hのキット（以下、「キットA K」と言う）に関する。

**【0081】**

本発明は更に特定のには、前記アテローム斑の退行が冠動脈で生じるキットA Kのキットに関する。

本発明は同様により特定のには、前記アテローム斑の退行が頸動脈で生じるキットA Kのキットに関する。

**【0082】**

本発明は同様により特定のには、前記アテローム斑の退行が末梢動脈系で生じるキットA Kのキットに関する。

本発明は更に、治療処置を必要とする哺乳動物の治療方法（以下、「方法A」

と言う)に関し、該方法は、

(a) アムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩である所定量の第1の化合物と、

(b) スタチン又は医薬的に許容可能なその塩である所定量の第2の化合物を前記哺乳動物に投与することからなり、

前記第1の化合物と前記第2の化合物は各々場合により独立して医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤と併用投与してもよく、但し前記スタチンはアトーバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩以外のものとする。

### 【0083】

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩である方法Aの方法(以下、「方法AA」と言う)に関する。

### 【0084】

本発明は特に、前記スタチンがシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチンもしくはコンパクチンの医薬的に許容可能な塩である方法AAの方法(以下、「方法AB」と言う)に関する。

### 【0085】

本発明はより特定のには、アムロジピンベシラートを含む方法AAの方法(以下、「方法AB」と言う)に関する。

本発明は同様に特定のには、前記第1の化合物と前記第2の化合物を同時に投与する方法Aの方法(以下、「方法AC」と言う)に関する。

**【0086】**

本発明は同様に特定のには、前記第1の化合物と前記第2の化合物を任意順序で順次投与方法Aの方法（以下、「方法AD」と言う）に関する。

本発明はより特定のには、前記第1の化合物と前記第2の化合物を同時に投与方法ABの方法（以下、「方法AE」と言う）に関する。

**【0087】**

本発明は同様により特定のには、前記第1の化合物と前記第2の化合物を任意順序で順次投与方法ABの方法（以下、「方法AF」と言う）に関する。

本発明は同様に特定のには、前記治療処置が抗高血圧治療と抗高脂血症治療を含む方法Aの方法（以下、「方法AG」と言う）に関する。

**【0088】**

本発明は同様に特定のには、前記治療処置が抗高血圧治療と抗高脂血症治療を含む方法AEの方法に関する。

本発明は同様に特定のには、前記治療処置が抗高血圧治療と抗高脂血症治療を含む方法AFの方法に関する。

**【0089】**

本発明は同様に特定のには、前記治療処置が抗狭心症治療を含む方法Aの方法に関する。

本発明は同様に特定のには、前記治療処置が抗狭心症治療を含む方法AEの方法に関する。

**【0090】**

本発明は同様に特定のには、前記治療処置が抗狭心症治療を含む方法AFの方法に関する。

本発明は同様に特定のには、前記治療処置が心臓の危機管理を含む方法Aの方法に関する。

**【0091】**

本発明は同様に特定のには、前記治療処置が心臓の危機管理を含む方法AEの方法に関する。

本発明は同様に特定のには、前記治療処置が心臓の危機管理を含む方法AFの

方法に関する。

#### 【0092】

本発明は同様に特定のには、前記治療処置が抗アテローム硬化症治療を含む方法Aの方法に関する。

本発明は同様に特定のには、前記治療処置が抗アテローム硬化症治療を含む方法AEの方法に関する。

#### 【0093】

本発明は同様に特定のには、前記治療処置が抗アテローム硬化症治療を含む方法AFの方法に関する。

アムロジピンはジヒドロピリジン環の4位対称によるラセミ化合物である。R及びSエナンチオマーはArrowsmithら, J. Med. Chem., 1986, 29, 1696に記載されているように製造することができる。アムロジピンのカルシウムチャンネル遮断活性は実質的にS(−)異性体と、R(+)形とS(−)形を含むラセミ混合物に限定されている(国際特許出願第PCT/EP94/02697号参照)。R(+)異性体は殆ど又は全くカルシウムチャンネル遮断活性をもたない。しかし、R(+)異性体は平滑筋細胞移動の強力な阻害剤である。従って、R(+)異性体はアテローム硬化症の治療又は予防に有用である(国際特許出願第PCT/EP95/00847号参照)。以上の事実に基づき、当業者は本発明の複合薬で使用するR(+)異性体、S(−)異性体又は、R(+)異性体とS(−)異性体のラセミ混合物を選択することができる。

#### 【0094】

本明細書で使用する「心臓の危機」なる用語は被験者が例えば心筋梗塞、心停止、心不全、心虚血等の将来の有害心イベントを生じる可能性を意味する。心臓の危機は上記のようなFraminghamの危険式を使用して計算される。「心臓の危機管理」なる用語は将来の有害心イベントの危険を実質的に減らすことを意味する。

#### 【0095】

発明を実施するための最良の形態



本発明の複合薬はアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩と、スタチン又は医薬的に許容可能なその塩の2種の活性成分を含む。本発明の複合薬は更に医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤も加えてもよい。

#### 【0096】

アムロジピンは強力なカルシウムチャンネル遮断薬であるので、高血圧の治療に有用である。アムロジピンは参照により本明細書に取り込まれる米国特許第4, 572, 909号に記載されているように製造される。Norvasc（登録商標）として現在市販されているアムロジピンベシラートは参照により本明細書に取り込まれる米国特許第4, 879, 303号に記載されているように製造することができる。アムロジピン、アムロジピンベシラート及びアムロジピンの他の医薬的に許容可能な酸付加塩は強力で持続性のカルシウムチャンネル遮断薬である。アムロジピンの他の酸付加塩は遊離塩基形態のアムロジピンを適当な酸と反応させることにより製造することができる。塩が一塩基酸塩（例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩）、水素形態の二塩基酸塩（例えば硫酸水素酸塩、コハク酸塩）、又は二水素形態の三塩基酸塩（例えばリン酸二水素酸塩、クエン酸塩）である場合には、少なくとも1モル当量、通常はモル過剰の酸を使用する。他方、硫酸塩、ヘミコハク酸塩、リン酸水素酸塩又はリン酸塩等の塩が所望される場合には、一般に適切な厳密な化学当量の酸を使用する。アムロジピンの遊離塩基と酸を補助溶剤中で併用して所望塩を析出させるのが一般的であるが、濃縮及び／又は非溶剤の添加により単離することもできる。

#### 【0097】

本発明の複合薬の他方の活性成分はスタチンである。本明細書及び特許請求の範囲で使用する「スタチン」なる用語は、「3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素Aレダクターゼインヒビター」及び「HMG-CoAレダクターゼインヒビター」と同義である。これらの3種の用語は本明細書及び特許請求の範囲全体を通して交換可能に使用する。同義語が示唆するように、スタチンは3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素Aレダクターゼの阻害剤であるため、血漿中コレステロール値を下げるのに有効である。スタチンと医薬的に許容可能なその塩は哺乳動物、特にヒトで低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-

C) 値を下げるのに特に有用である。

【0098】

本発明で使用するのに適したHMG-C<sub>o</sub>Aレダクターゼインヒビターの非限定的な例としては、シンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチン、又はシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容可能な塩が挙げられる。他方、アトバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩は本開示の範囲外であるとみなすべきである。

【0099】

本明細書に開示するスタチンは当業者に周知の方法により製造される。具体的には、シンバスタチンは参照により本明細書に取り込まれる米国特許第4, 444, 784号に開示されている方法に従って製造することができる。プラバスタチンは参照により本明細書に取り込まれる米国特許第4, 346, 227号に開示されている方法に従って製造することができる。セリバスタチンは参照により本明細書に取り込まれる米国特許第5, 502, 199号に開示されている方法に従って製造することができる。セリバスタチンはヨーロッパ特許出願公開第EP 617019号に開示されている方法に従って製造することもできる。メバスタチンは参照により本明細書に取り込まれる米国特許第3, 983, 140号に開示されている方法に従って製造することができる。ベロスタチンはいずれも参照により本明細書に取り込まれる米国特許第4, 448, 784号及び米国特許第4, 450, 171号に開示されている方法に従って製造することができる。フルバスタチンは参照により本明細書に取り込まれる米国特許第4, 739, 073号に開示されている方法に従って製造することができる。コンパクチンは参照により本明細書に取り込まれる米国特許第4, 804, 770号に開示されている方法に従って製造することができる。ロバスタチンは参照により本明細書に取り込まれる米国特許第4, 231, 938号に開示されている方法に従って製

造することができる。ダルバスタチンはヨーロッパ特許出願公開第738510 A2号に開示されている方法に従って製造することができる。フルインドスタチンはヨーロッパ特許出願公開第363934 A1号に開示されている方法に従って製造することができる。ジヒドロコンパクチンは参照により本明細書に取り込まれる米国特許第4,450,171号に開示されている方法に従って製造することができる。

### 【0100】

上記スタチンの所定のものは化学構造の一部として遊離カルボン酸又は遊離アミン基を含むことが理解されよう。更に、本発明の範囲内の所定のスタチンは遊離カルボン酸形態と平衡状態で存在するラクトン部分を含む。これらのラクトンはラクトンの医薬的に許容可能な塩を製造することによりカルボン酸塩として維持することができる。従って、本発明はこれらのカルボン酸又はアミン基の医薬的に許容可能な塩を含む。「医薬的に許容可能な塩」なる用語は医薬的に許容可能酸付加塩と医薬的に許容可能なカチオン塩の両者を含む。「医薬的に許容可能なカチオン塩」なる用語は非限定的な例としてアルカリ金属塩（例えばナトリウム及びカリウム）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム及びマグネシウム）、アルミニウム塩、アンモニウム塩、並びにベンザチン（N, N' -ジベンジルエチレンジアミン）、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）、ベネタミン（N-ベンジルフェネチルアミン）、ジエチルアミン、ピペラジン、トロメタミン（2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール）及びプロカイン等の有機アミンとの塩等の塩を意味する。「医薬的に許容可能な酸付加塩」なる用語は非限定的な例として塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素酸塩、リン酸塩、リン酸水素酸塩、リン酸二水素酸塩、酢酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩（メシラート）及びp-トルエンスルホン酸塩（トシラート）等の塩を意味する。

### 【0101】

遊離カルボン酸を含むスタチンの医薬的に許容可能なカチオン塩は、補助溶剤中で遊離酸形態のスタチンを適当な塩基、通常は1当量と反応させることにより容易に製造することができる。典型的な塩基は水酸化ナトリウム、ナトリウムメ

トキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、カリウムメトキシド、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、ベンザチン、コリン、ジエタノールアミン、ピペラジン及びトロメタミンである。濃縮乾涸又は非溶剤の添加により塩を単離する。多くの場合には、溶剤（例えば酢酸エチル）を使用して酸の溶液をカチオンの別の塩（エチルヘキサン酸ナトリウム、エチルヘキサン酸カリウム、オレイン酸マグネシウム）の溶液と混合し、所望のカチオン塩を析出させることにより塩を単離することが好ましいが、濃縮及び／又は非溶剤の添加により単離することもできる。

#### 【0102】

遊離アミン基を含むスタチンの医薬的に許容可能な酸付加塩は、遊離塩基形態のスタチンを適当な酸と反応させることにより容易に製造することができる。塩が一塩基酸塩（例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩）、水素形態の二塩基酸塩（例えば硫酸水素酸塩、コハク酸塩）、又は二水素形態の三塩基酸塩（例えばリン酸二水素酸塩、クエン酸塩）である場合には、少なくとも1モル当量、通常はモル過剰の酸を使用する。他方、硫酸塩、ヘミコハク酸塩、リン酸水素酸塩又はリン酸塩等の塩が所望される場合には、一般に適切な厳密な化学当量の酸を使用する。遊離塩基と酸を補助溶剤中で併用して所望塩を析出させるのが一般的であるが、濃縮及び／又は非溶剤の添加により単離することもできる。

#### 【0103】

更に、アムロピジンと医薬的に許容可能なその酸付加塩は水和物又は溶媒和物でもよい。更に、本発明のスタチンと本発明のスタチンの医薬的に許容可能な塩も水和物又は溶媒和物でもよい。前記水和物及び溶媒和物も本発明の範囲に含まれる。

#### 【0104】

本発明の複合医薬及び方法はいずれも哺乳動物、特にヒトでアテローム硬化症、狭心症及び高血圧と高脂血症の併発を特徴とする病態の治療における薬剤としての治療用途に適している。更に、これらの疾患及び病態は心疾患と有害心臓症状の発症に密接に関連しているので、これらの複合薬及び方法はその抗アテロー

ム硬化症薬、抗狭心症薬、抗高血圧薬及び抗高脂血症薬としての作用により、有害心臓症状を発症する危険のある被験者及び有害心イベントを生じる危険のある被験者で心臓の危機の管理に有用である。

#### 【0105】

本発明の化合物が哺乳動物（例えばヒト）でアテローム硬化症の治療に薬剤として有用であることは、慣用アッセイ及び下記臨床プロトコールで本発明の化合物の活性により立証される。

#### アテローム硬化症の治療に及ぼす単独及び複合薬としてのアムロピジンとスタチンの効果

本調査は冠及び頸動脈疾患の進行／退行に及ぼすアムロピジン又は医薬的に許容可能なその塩とスタチンの併用効果の有望な無作為評価である。本調査は、定着疾患をもつ被験者で冠動脈造影又は頸動脈超音波の変化により実証されるように、アムロピジン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩とスタチンの複合薬が既存冠動脈疾患（CAD）の進行を遅らせるかもしくは阻止するか又はその退行を生じるのに有効であることを立証するために使用する。

#### 【0106】

本調査は最低約500人、好ましくは約780～約1200人の被験者の二重盲プラセボ対照試験として実施する冠動脈疾患の血管造影資料である。本調査では約1200人の被験者を調査すると特に好ましい。以下に記載する所定の参加基準を満たした後に被験者を調査する。

#### 【0107】

参加基準：本試験に参加する被験者は所定の基準を満たさなければならない。即ち、被験者は冠動脈造影に臨床的徴候を示す18～80歳の成人男子又は女子でなければならない。被験者の血管造影は、向こう3カ月間インターベンションを要しないと判断される最低1個のセグメント（非PTCA、非バイパス形成又は非MI血管）に定量的冠動脈造影（QCA）による後期評価で30%～50%等の有意巣状病変の存在を示す。分析するセグメントは処置していないことが必要である。経皮経管的心血管形成（PTCA）はバルーンカテーテルの挿入によりセグメントを処置するので、分析には非PTCAセグメントが必要である。分

析するセグメントが心筋梗塞（MI）等の血栓イベントを生じていないことも必要である。従って、非MI血管であることが必要である。分析するセグメントとしては、左主幹部、近位、中間位及び遠位左前下行枝、第1及び第2対角枝、近位及び遠位左回旋枝、第1又は最大腔鈍辺縁枝、近位、中間位及び遠位右冠動脈が挙げられる。被験者は血栓イベント等のイベントを生じたり、PTCA等の処置を受けていないという条件で、予選血管造影時又は予選血管造影合格以前3カ月以内にカテーテル挿入又は放射性核種脳室造影又はECHOカルジオグラムにより測定した場合に30%を上回る駆出分画をもつ。

#### 【0108】

一般に、任意の1施設の患者と医師の人数は限られているので、複数施設で調査を行う。調査開始時に、指定試験センターで被験者に定量的冠動脈造影と頸動脈コンプライアンスのBモード頸動脈超音波診断及び評価を行う。こうして各被験者に基線を設定する。試験に合格したら、被験者にアムロジピンベシラート（10mg）とプラセボ又はスタチン（用量は使用する特定スタチンにより異なるが、一般に最初は80mgを使用する）とプラセボ又はアムロジピンベシラート（10mg）とスタチン（80mg）を無作為に投与する。本発明では遊離塩基形態又は他の塩形態のアムロジピンベシラートを使用してもよいし、遊離塩基形態又は他の塩形態のスタチンを使用してもよいことが当業者に理解されよう。これらの他の形態のスタチンとアムロジピンベシラートの用量の計算は該当種の分子量に対する単純比を計算することにより容易に行われる。アムロジピンの量は必要に応じて変えてもよい。一般に、被験者にまず10mgを投与し、臨床医の判断により滴定下に5mg程度まで減らす。医師が被験者のためになると判断するならば、スタチンの量も80mgから滴定下に減らす。被験者を1～3年間監視するが、一般には3年間が好ましい。頸動脈アテローム硬化症及びコンプライアンスのBモード頸動脈超音波評価は全調査期間にわたって一定間隔で実施する。

#### 【0109】

一般に、6カ月間隔が適当である。一般に、この評価はBモード超音波装置を用いて実施する。しかし、当業者は他の方法を使用してこの評価を実施すること

もできる。冠動脈造影は1～3年間の治療期間の終わりに実施する。新しい病変又は既存アテローム硬化症病変の進行について基線及び治療後血管造影図と頸動脈Bモード超音波図を評価する。動脈コンプライアンス測定は6カ月間の評価期間にわたる基線からの変化を評価する。

#### 【0110】

本調査の主目的は、臨床冠動脈疾患をもつ被験者で定量的冠動脈造影（QCA）により測定した場合に、アムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩とスタチンの併用がアテローム硬化症病変の進行を緩和することを立証することである。QCAは測定する動脈の内腔の開口を測定する。

#### 【0111】

本調査の主な終点は、冠動脈系の平均中間セグメント直径の変化である。従って、動脈セグメントの長手方向の種々の部分でこのセグメントの直径を測定する。次に、このセグメントの平均直径を決定する。多数のセグメントの平均セグメント直径を決定した後、全セグメント平均の平均値を決定し、平均中間セグメント直径を得る。スタチンとアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩を投与した被験者の中間セグメント直径は減少速度が遅くなるか、全く減少しなくなるか、又は中間セグメント直径は増加する。これらの結果は夫々アテローム硬化症の進行の遅延、アテローム硬化症の進行の停止及びアテローム硬化症の退行に相当する。

#### 【0112】

本調査の二次目的は、アムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩とスタチンを併用すると、時間の関数として12個の別々の壁セグメントで平均した最大内膜内側厚さ測定値（平均最大値）の勾配により測定した場合に、アムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩とスタチン単独よりも頸動脈におけるアテローム硬化症の進行速度が低下することを立証することである。スタチンとアムロジピン又は医薬的に許容可能なその塩を投与した被験者の内膜内側厚さはよりゆっくりと増加するか、増加を停止するか、又は減少する。これらの結果は夫々アテローム硬化症の進行の遅延、アテローム硬化症の進行の停止及びアテローム硬化症の退行に相当する。更に、これらの結果を使用すると、容易に用量決

定できる。

### 【0113】

本発明の化合物が哺乳動物（例えばヒト）で狭心症の治療に薬剤として有用であることは、慣用アッセイ及び下記臨床プロトコールで本発明の化合物の活性により立証される。

#### 狭心症の治療に及ぼす単独及び複合薬としてのアムロピジンとスタチンの効果

本調査はアムロピジン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩とスタチンを症候性狭心症の治療で併用投与すると有効であることを立証するための二重盲パラレルアーム無作為調査である。

### 【0114】

参加基準：被験者は以下の心虚血の客観的証拠の1つに関連する典型的な胸痛の病歴をもつ18～80歳の男子又は女子である。（1）ECGから約1mm以上の負荷試験セグメント上昇、（2）陽性トレッドミル負荷試験、（3）超音波の新しい壁運動異常、又は（4）有意適格狭窄を示す冠動脈造影。一般に、約30～50%の狭窄が有意であるとみなされる。

### 【0115】

各被験者を約10～32週間評価する。調査を完了するためには一般に少なくとも10週間が必要である。約200～800人、好ましくは約400人の被験者を評価して調査を完了できるように十分な被験者をこのスクリーニングで使用する。4週間の同一試験中に被験者が上記参加基準を満たすか否かをスクリーニングする。スクリーニング基準を満たした後、被験者の現用抗狭心症投薬を断絶し、ニトログリセリン、イソソルビド-5-モノニトレート又はイソソルビドジニトレート等の長時間作用性硝酸薬で安定させる。このスクリーニングに関して使用する「断絶」なる用語は、現用抗狭心症投薬を停止し、この投薬を被験者の体内から実質的に完全に除去することを意味する。断絶期間と被験者に安定用量の前記硝酸薬を定着するには8週間が好ましい。安定用量の長時間作用性硝酸薬の投与下で週に1又は2回狭心症発作を起こす被験者は一般に断絶段階を飛ばすことができる。被験者を硝酸薬で安定させた後、週に1又は2回狭心症発作を起こし続ける場合にはランダムイゼーション段階を開始する。ランダムイゼーショ



ン段階では、被験者に調査の下記4種のアームの1種をランダムに投与する。断絶段階の完了後、参加基準を満たす被験者に24時間移動心電図（ECG）（例えばホルターモニター）、運動負荷試験（例えばトレッドミル）及びPET（フォトエミッショントモグラフィ）走査を使用する心筋灌流の評価を実施し、各被験者の基線を設定する。負荷試験を実施する際には、トレッドミルの速度とトレッドミルの勾配を技術者が調節することができる。トレッドミルの速度と勾配の角度は一般に試験中に増加する。各速度及び勾配増加間の時間間隔は一般に変形ブルースプロトコルを使用して決定する。

#### 【0116】

基線調査の完了後、調査の以下の4種のアーム、即ち（1）プラセボ、（2）スタチン（約2.5mg～約160mg）、（3）アムロジピンベシラート（約2.5mg～約20mg）、又は（4）上記用量のアムロジピンベシラートとスタチンの併用の1種を被験者に開始する。その後、被験者を2～24週間監視する。本発明では遊離塩基形態又は他の塩形態のアムロジピンベシラートを使用してもよいし、遊離塩基形態又は他の塩形態のスタチンを使用してもよいことが当業者に理解されよう。これらの他の形態のスタチンとアムロジピンベシラートの用量の計算は該当種の分子量に対する単純比を計算することにより容易に行われる。

#### 【0117】

監視期間の終了後、被験者に以下の調査を行う。（1）24時間移動ECG（例えばホルターモニター）、（2）運動負荷試験（例えば前記変形ブルースプロトコルを使用するトレッドミル）、及び（3）PET走査を使用する心筋灌流の評価。患者に有痛性虚血イベントとニトログリセリン摂取の日誌を付けてもらう。試験期間中に患者に生じた狭心症発作の回数を正確に記録することが一般に望ましい。患者は一般に狭心症発作の疼痛を和らげるためにニトログリセリンを摂取するので、患者がニトログリセリンを摂取した回数は狭心症発作の回数の論理的に正確な記録となる。

#### 【0118】

本発明の複合医薬の有効性と用量を立証するために、試験実施者は上記試験を

使用して被験者を評価する。治療に成功するとECDにより検出される虚血イベントの回数が少なくなり、被験者はトレッドミルでより長期間又はより高い強度レベルで運動したり、トレッドミルで無痛運動できるようになり、フォトエミッショントモグラフィー（PET）で灌流の改善又は灌流欠陥の減少が検出される。

#### 【0119】

本発明の化合物が高血圧と高脂血症を併発している哺乳動物（例えばヒト）で高血圧と高脂血症の治療に薬剤として有用であることは、慣用アッセイ及び下記臨床プロトコールで本発明の化合物の活性により立証される。

高血圧と高脂血症を併発している被験者の治療に及ぼす単独及び複合薬としてのアムロピジンとスタチンの効果

本調査は軽度、中等度又は重症高血圧及び高脂血症をもつ被験者で高血圧と高脂血症の両者を抑制するのに併用投与したアムロピジン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩とスタチンの有効性を立証するための二重盲パラレルアーム無作為調査である。

#### 【0120】

各被験者を10～20週間、好ましくは14週間評価する。約400～800人の被験者を評価して調査を完了できるように十分な被験者をこのスクリーニングで使用する。

#### 【0121】

参加基準：被験者は高血圧と高脂血症を併発している18～80歳の成人男子又は女子である。高脂血症の存在は被験者の低密度リポタンパク質（LDL）値を所定の正の危険因子と比較評価することにより実証される。被験者が冠動脈性心疾患（CHD）をもたず、正の危険因子が2個未満である場合には、被験者のLDLが190以上であっても薬物治療を要する高脂血症をもつとみなす。被験者がCHDをもたず、2個以上の正の危険因子をもつ場合には、被験者のLDLが160以上であっても薬物治療を要する高脂血症をもつとみなす。被験者がCHDをもつ場合には、被験者のLDLが130以上であっても高脂血症をもつとみなす。

## 【0122】

正の危険因子は、(1) 45歳以上の男子、(2) ホルモン置換療法(HRT)を受けていない55歳以上の女子、(3) 早発性心血管疾患の家族歴、(4) 被験者が現在喫煙している、(5) 被験者が糖尿病をもつ、(6) HDLが45未満、及び(7) 被験者が高血圧をもつことである。60を上回るHDLは負の危険因子とみなされ、上記正の危険因子の1個を相殺する。

## 【0123】

高血圧の存在は90を越える坐位最小血圧(BP)又は140を越える坐位最大BPにより示される。全血圧は一般に5分置きに3回測定した平均として決定される。

## 【0124】

被験者が上記参加基準を満たすか否かをスクリーニングする。全スクリーニング基準を満たした後、被験者の現用抗高血圧及び脂質低下投薬を断絶し、NCEP ATP II ステップ1食事を与える。NCEP ATP II (成人治療パネル、第2改訂版) ステップ1食事は総カロリー摂取量の割合として消費可能な飽和及び不飽和脂肪の量を示す。このスクリーニングに関して使用する「断絶」なる用語は現用抗高血圧及び脂質低下投薬を停止し、この投薬を被験者の体内から実質的に完全に除去することを意味する。新規に診断する被験者は一般に試験開始まで治療を受けていない。これらの被験者にもNCEPステップ1食事を与える。4週間の断絶及び食事安定期間後に、被験者に(1) 血圧と(2) 空腹時脂質スクリーンの基線調査を行う。空腹時脂質スクリーンは被験者の絶食状態における基線脂質値を表す。一般に、被験者は12時間絶食後に脂質値を測定する。

## 【0125】

基線調査の実施後に、(1) 一般に約2.5~10mgの固定用量のアムロジピンベシラート、(2) 一般に約2.5mg~約160mgの固定用量のスタチン、又は(3) 上記用量のアムロジピンベシラートとスタチンの併用の1種の投与を患者に開始する。本発明では遊離塩基形態又は他の塩形態のアムロジピンベシラートを使用してもよいし、遊離塩基形態又は他の塩形態のスタチンを使用し

てもよいことが当業者に理解されよう。これらの他の形態のスタチンとアムロジピンベシラートの用量の計算は該当種の分子量に対する単純比を計算することにより容易に行われる。被験者にこれらの用量を最低6週間、一般には8週間以内維持する。再び基線評価できるように6～8週間後に患者を試験センターに戻す。調査終了時の被験者の血圧を開始時の被験者の血圧と比較する。脂質スクリーニングでは、被験者の脂質プロファイルの総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリド、アポB、VLDL（超低密度リポタンパク質）及び他の成分を測定する。治療後に得られた値が治療前の値よりも改善されているならば、複合医薬が有用であると判断される。

#### 【0126】

本発明の化合物が有害心イベントの危険のある哺乳動物（例えばヒト）で心臓の危機の管理に薬剤として有用であることは、慣用アッセイ及び下記臨床プロトコルで本発明の化合物の活性により立証される。

#### 将来の心血管イベントの危険のある被験者に及ぼす単独及び複合薬としてのアムロピジンとスタチンの効果

本調査は将来の心血管イベントをもつ危険のある被験者で将来のイベントの総危険率を下げるのに併用投与したアムロピジン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩とスタチンの有効性を立証するための二重盲パラレルアーム無作為調査である。この危険率はFraminghamの危険式を使用して計算する。Framinghamの危険式により計算した場合に被験者が平均を標準偏差で $>1$ 上回っている場合には、将来の心血管イベントをもつ危険があるとみなす。本調査は軽度から中等度の高血圧と高脂血症を併発している患者で高血圧と高脂血症の両者を抑制することにより心血管危険を抑制するのにアムロピジン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩とスタチンの所定複合薬が有効であるか否かを評価するために使用する。

#### 【0127】

各被験者を10～20週間、好ましくは14週間評価する。約400～800人の被験者を評価して調査を完了できるように十分な被験者をこのスクリーニングで使用する。

## 【0128】

参加基準：本調査に参加する被験者は、所定の危険因子を使用して冠動脈性心疾患の発症を予知できることを立証する進行中の有望な成人男女調査である Framingham 心臓調査により定義されているように、被験者の年齢及び性別に応じて中央値を上回る基線5年間危険をもつ18～80歳の成人男子又は女子である。患者に有害心イベントの危険があるか否かを判定するには、年齢、性別、最小及び最大血圧、喫煙習慣、炭水化物不耐性の有無、左心室肥大の有無、Framingham 集団の標準を標準偏差で>1上回る血清コレステロール及び高密度リポタンパク質（HDL）を全て評価する。危険因子の値を Framingham の危険式に挿入して計算し、被験者に将来の心血管イベントの危険があるか否かを判定する。

## 【0129】

被験者が上記参加基準を満たすか否かをスクリーニングする。全スクリーニング基準に合致した後、被験者の現状抗高血圧及び脂質低下投薬並びにスクリーニングの結果に影響する他の全投薬を断絶する。その後、患者に上記 NCEP ATP II ステップ1食事を与える。新規に診断する被験者は一般に試験開始まで治療を受けていない。これらの被験者にも NCEP ATP II ステップ1食事を与える。4週間の断絶及び食事安定期間後に、被験者に（1）血圧、（2）絶食、（3）脂質スクリーン、（4）グルコース耐性試験、（5）ECG、及び（6）心臓超音波の基線調査を行う。これらの試験は当業者に周知の標準手順を使用して実施する。ECGと心臓超音波は一般に左心室肥大の有無を測定するために使用する。

## 【0130】

基線調査の実施後に、（1）固定用量のアムロジピンベシラート（約2.5～10mg）、（2）固定用量のスタチン（約2.5mg～約160mg）、又は（3）上記用量のアムロジピンベシラートとスタチンの併用の1種の投与を患者に開始する。患者にこれらの用量を維持し、再び基線評価できるように6～8週間で戻ってもらう。この時点で新しい値を Framingham の危険式に入力し、被験者の将来の心血管イベントの危険が減っているか、増えているか、又は

変化していないかを判定する。

#### 【0131】

アムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩とアトバスタチン又は医薬的に許容可能なその塩が狭心症、アテローム硬化症、高血圧と高脂血症の併発の治療及び心臓の危機の管理に有効であることを立証する上記アッセイは、本発明の化合物の活性を相互及び他の公知化合物の活性と比較することが可能な手段にもなる。これらの比較の結果はこれらの疾患の治療のためにヒトを含む哺乳動物における用量レベルを決定するのに有用である。

#### 【0132】

下記用量及び本明細書と特許請求の範囲の他の箇所に記載する他の用量は体重約65kg～約70kgの平均的ヒト被験者の用量である。当業者は被験者の病歴と被験者における疾患（例えば糖尿病）の存在に基づいて体重が65kg～70kgの範囲外の被験者に必要な用量を容易に決定することができよう。本明細書と特許請求の範囲に記載する全用量は1日用量である。

#### 【0133】

一般に、本発明によると、アムロジピンは一般に約2.5mg～約20mgの用量を投与する。アムロジピンは約5mg～約10mgの用量を投与することが好ましい。本発明では遊離塩基形態又は他の塩形態のアムロジピンベシラートを使用してもよいことが当業者に理解されよう。これらの他の形態即ち遊離塩基形態又は他の塩形態のアムロジピンベシラートの用量の計算は該当種の分子量に対する単純比を計算することにより容易に行われる。

#### 【0134】

一般に、本発明によると上記スタチンは下記用量を投与する。

シンバスタチンは一般に約2.5mg～約160mg、好ましくは約10mg～約40mgを投与する。

#### 【0135】

プラバスタチンは一般に約2.5mg～約160mg、好ましくは約10mg～約40mgを投与する。

セリバスタチンは一般に約2.5μg～約5mg、好ましくは約1mg～約3

2mgを投与する。

#### 【0136】

フルバスタチンは一般に約2.5mg～約160mg、好ましくは約20mg～約80mgを投与する。

ロバスタチンは一般に約2.5mg～約160mg、好ましくは約10mg～約80mgを投与する。

#### 【0137】

本発明では遊離塩基形態又は他の塩形態のスタチンを使用してもよいことが当業者に理解されよう。これらの他の形態即ち遊離塩基形態又は他の塩形態のスタチンの用量の計算は該当種の分子量に対する単純比を計算することにより容易に行われる。

#### 【0138】

本発明の化合物は一般に本発明の化合物の少なくとも1種と医薬的に許容可能なキャリアー又は希釈剤を含む医薬組成物として投与される。従って、本発明の化合物は任意慣用経口、非経口又は経皮剤形で個々に又は併用投与することができる。

#### 【0139】

経口投与では、医薬組成物は溶液、懸濁液、タブレット、ピル、カプセル、粉末等の形態をとることができる。クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸カルシウム等の種々の賦形剤と、澱粉、好ましくはジャガイモ又はタピオカ澱粉等の種々の崩壊剤と、所定の複合ケイ酸塩と、ポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチン及びアラビアゴム等の結合剤を含むタブレットを使用する。更に、打錠目的にはステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルク等の滑沢剤が非常に有用であることが多い。同種の固体組成物を軟質及び硬質充填ゼラチンカプセルで充填剤として使用してもよく、この点で好ましい材料としては、ラクトース即ち乳糖と高分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。水性懸濁液及び／又はエリキシル剤が経口投与に所望される場合には、本発明の化合物に種々の甘味剤、着香剤、着色剤、乳化剤及び／又は懸濁剤、並びに水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン及びその種々の同様の組み合わせ

を配合することができる。

#### 【0140】

本発明の複合薬は緩徐放出又は迅速放出製剤等の制御放出製剤として投与してもよい。本発明の複合薬のこのような制御放出製剤は当業者に周知の方法を使用して製造することができる。投与方法は被験者の状態と要件の評価後に主治医又は他の当業者により決定される。一般に好ましいアムロジピン製剤はNorvasc（登録商標）である。

#### 【0141】

非経口投与の目的には、胡麻油、落花生油又は水性プロピレングリコール溶液や、対応する水溶性塩の滅菌水溶液を使用することができる。このような水溶液は必要に応じて適宜緩衝してもよいし、液体希釈剤をまず十分な食塩水又はグルコースで等張にしてもよい。これらの水溶液は静脈内、筋肉内、皮下及び腹膜組織内注射の目的に特に適している。この点では、使用する滅菌水性媒体はいずれも当業者に周知の標準技術により容易に獲得可能である。

#### 【0142】

所定量の活性成分を含む種々の医薬組成物の製造方法は当業者に公知であり、あるいは本開示から自明である。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 第15版（1975）参照。

#### 【0143】

本発明の医薬組成物は0.1%～95%、好ましくは1%～70%の本発明の化合物を含むことができる。いずれの場合も、投与する組成物又は製剤は治療する被験者の症状又は疾患を治療するために有効な量の本発明の化合物を含む。

#### 【0144】

本発明は別々に投与してもよい活性成分の複合薬による疾患及び症状の治療に関するもので、本発明はキット形態の別個の医薬組成物の併用にも関する。キットはアムロジピン又は医薬的に許容可能なその酸付加塩とスタチン又は医薬的に許容可能なその塩の2種の別個の医薬組成物を含む。キットは別個の組成物を収容するための容器手段（例えば仕切びん又は仕切箔パケット）を含むが、仕切のな



い単一容器に別個の組成物を収容してもよい。一般に、キットは各成分の投与説明書を含む。キット形態は別個の成分を異なる剤形（例えば経口と非経口）で投与することが好ましい場合、又は異なる投与間隔で投与する場合、又は複合薬の個々の成分の滴定が処方医により所望される場合に特に有利である。

**【0145】**

本発明は本明細書に記載する特定態様に限定されず、特許請求の範囲に定義するような本発明の新規概念の精神及び範囲から逸脱することなく種々の変更及び変形が可能であると理解すべきである。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/IB 98/01220

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 709 098 A (CADILA LAB LTD) 1 May 1996 *cf. page 3, lines 20-30 in connection with page 4, lines 8-13 (item 4), page 6, lines 50-55, page 7, lines 3-6* ---	1-69
X	US 5 616 593 A (PATEL RAMANBHAI B ET AL) 1 April 1997 *cf. col. 3, lines 40-56 (item 4), col. 6, lines 4-23* ---	1-69
X	DE 195 39 363 A (BASF AG) 24 April 1997 *cf. col. 1, first para., col. 2, lines 20-24, col. 5, lines 34-49* ---	1-69
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 November 1998

Date of mailing of the international search report

04/12/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5018 Patentkan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tlx 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stoltnier, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/IB 98/01220

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>JUKEMA W.J., ET AL.: "Evidence for a synergistic effect of calcium channel blockers with lipid-lowering therapy in retarding progression of coronary atherosclerosis in symptomatic patients with normal to moderately raised cholesterol levels"</p> <p>ARTERIOSCLEROSIS, THROMBOSIS AND VASCULAR BIOLOGY, vol. 16, no. 3, March 1996, pages 425-430, XP002084182</p> <p>*cf. abstract, page 426, right col., 2nd para., page 429, right col., last para..*</p>	1-69
X	<p>DAVIS B.R., CUTLER J.A., ET AL.: "Rationale and design for the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT)"</p> <p>AMERICAN JOURNAL OF HYPERTENSION, vol. 9, no. 4(part 1), April 1996, pages 342-360, XP002084270</p> <p>*cf. abstract, page 345, left col., lines 5-13, right col., 1st para. and table 1*</p>	1-69

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 98/01220

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0709098 A	01-05-1996	AU 686656 B	12-02-1998
		AU 7599294 A	18-05-1995
		CA 2134610 A	30-04-1995
		US 5616593 A	01-04-1997
		ZA 9408348 A	14-06-1995
US 5616593 A	01-04-1997	AU 686656 B	12-02-1998
		AU 7599294 A	18-05-1995
		CA 2134610 A	30-04-1995
		EP 0709098 A	01-05-1996
		ZA 9408348 A	14-06-1995
DE 19539363 A	24-04-1997	WO 9715291 A	01-05-1997

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターマコード (参考)
A 6 1 K 31:351)		A 6 1 K 31:351)	
(A 6 1 K 31/455		(A 6 1 K 31/455	
31:215)		31:215)	
(A 6 1 K 31/455		(A 6 1 K 31/455	
31:404)		31:404)	
(A 6 1 K 31/455		(A 6 1 K 31/455	
31:44)		31:44)	
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, CY,		
DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I			
T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ			
, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,			
MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K			
E, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM			
, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)			
, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,			
BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, D			
K, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR			
, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP,			
KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, L			
V, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ			
, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,			
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, U			
S, UZ, VN, YU, ZW			
Fターム(参考)	4C086 AA01 AA02 BA07 BC19 MA03		
	MA04 NA14 ZA42 ZC33		

THIS PAGE LEFT BLANK